

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/BR04/000242

International filing date: 10 December 2004 (10.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: BR  
Number: PI0305824-7  
Filing date: 12 December 2003 (12.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 21 February 2005 (21.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT / BR 2004 / 000 242



**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
**Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.**  
**Instituto Nacional da Propriedade Industrial**  
**Diretoria de Patentes**

---

**CÓPIA OFICIAL**

**PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE**

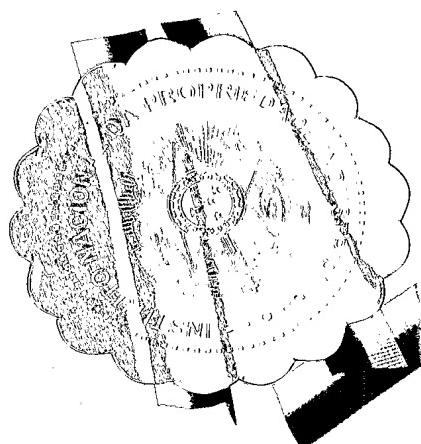
O documento anexo é a cópia fiel de um  
Pedido de Patente de Invenção  
Regularmente depositado no Instituto  
Nacional da Propriedade Industrial, sob  
Número PI 03058247 de 12/12/2003.

Rio de Janeiro, 19 de Janeiro de 2005.

*Murilo da Silva*

**Murilo da Silva**

Técnico 3 III Mat.449188  
DIRPA/SAAPAT/NUCAD



PAÍS DE SEDE

12 DEZ 1944 012766

DEPÓSITOS DE PATENTES

Protocolo

Número (21)

**DEPÓSITO**

Pedido de Patente ou de  
Certificado de Adição



PI0305824-7

depósito / /

(Este campo é reservado para etiqueta com número e data de depósito)

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: QUIRAL QUÍMICA DO BRASIL S/A

1.2 Qualificação: INDÚSTRIA QUÍMICA 1.3 CGC/CPF: 38.661.559/0001-35

1.4 Endereço completo: Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG  
CEP: 36036-230

1.5 Telefone: ( )

FAX: ( )

( X ) continua em folha anexa

2. Natureza:

2.1 Invenção  2.1.1. Certificado de Adição  2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada:

.....INVENÇÃO.....

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRINCÍPIOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (PFA's) ANIDROS, HIDRATADOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS A PARTIR DOS MESMOS"

( ) continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

5. Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito \_\_\_\_\_ Data de Depósito \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (66)

6. Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

( ) continua em folha anexa

---

7. **Inventor (72):**  
 ) Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)  
 (art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: **Marco Antonio Moreira Santini**

7.2 Qualificação: **Prof. Universitário**  
 7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**

7.4 CEP: **36036-230**      7.5 Telefone ( )

( X ) continua em folha anexa

---

8. **Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:**

( ) em anexo

---

9. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):**  
 (art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

---

10. **Procurador (74):**  
 10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 00340**  
**C.G.C.: 86.915.246/0001-09**

10.2 Endereço: **Av. Dom Hélder Câmara, 5555 sala 312 - Pilares - Rio de Janeiro - RJ**

10.3 CEP: **20.771-001**      10.4 Telefone **(21) 3899-2002 ou 3296-5300**

---

11. **Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):**  
 (Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

X	11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	X	11.5 Relatório descritivo	20 fls.
X	11.2 Procuração	02 fls.	X	11.6 Reivindicações	07 fls.
	11.3 Documentos de prioridade	Fls.		11.7 Desenhos	00 fls.
	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	Fls.	X	11.8 Resumo	01 fls.
	11.9 Outros (especificar): <b>Depositante (71), Inventor (72) – folha anexa</b>				02 fls.
	11.10 Total de folhas anexadas:				33 fls;

---

12. **Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio de Janeiro, 12 de dezembro de 2003.  
**Local e Data**

**Assinatura e Carimbo**  
 LLC - INFO CONNECTION LTDA  
 Agente de Propriedade Industrial - 00340

**FOLHA ANEXA**

**(2)**

1. **Depositante (71) (Continuação):**

1.1 Nome: **BIORGÂNICA LTDA.**

1.2 Qualificação: **INDÚSTRIA QUÍMICA** 1.3 CGC/CPF: **02.516.945/0001-96**

1.4 Endereço completo: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
**CEP: 36036-230**

1.5 Telefone: ( )

FAX: ( )

## FOLHA ANEXA

### INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:

(2)

7.1 Nome: **Antônio Salustiano Machado**  
7.2 Qualificação: **Prof. Universitário**  
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ( )

(3)

7.1 Nome: **Aurélio Maranduba**  
7.2 Qualificação: **Prof. Universitário**  
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ( )

(4)

7.1 Nome: **Eneida Guimarães**  
7.2 Qualificação: **Farmacêutica**  
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ( )

(5)

7.1 Nome: **Marcio Ronaldo Santiago Junior**  
7.2 Qualificação: **Farmacêutico**  
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ( )

(6)

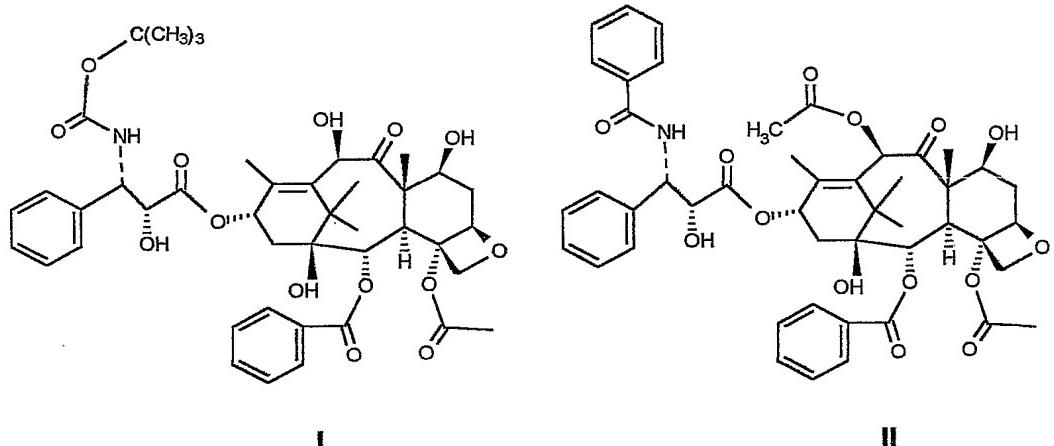
7.1 Nome: **Maria Mirtes da Silva**  
7.2 Qualificação: **Química**  
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ( )

(7)

7.1 Nome: **Richard Michel Grazul**  
7.2 Qualificação: **Químico**  
7.3 Endereço: **Rua José Lourenço, 245 – Bairro São Pedro – Juiz de Fora - MG**  
7.4 CEP: **36036-230** 7.5 Telefone ( )

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRINCÍPIOS FARMACÉUTICOS ATIVOS (PFA's) ANIDROS, HIDRATADOS E COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS ESTÁVEIS A PARTIR DOS MESMOS".

5 A presente invenção refere-se a uma técnica para a preparação de PFA's, mais especificamente, derivados da classe de taxoídes, especialmente (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7- $\beta$ -10- $\beta$ -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (I) e (2R,3S) 3-benzoilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5- $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10- $\beta$ -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (II).

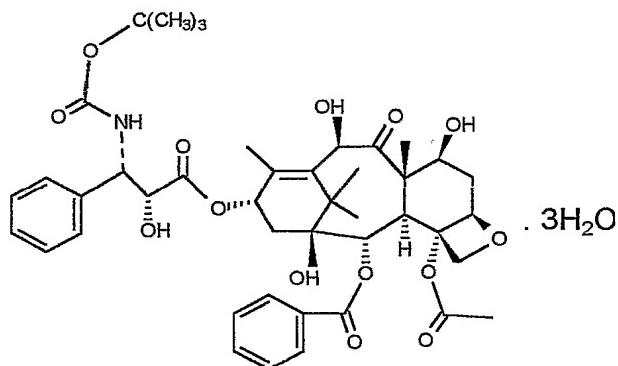


15

A técnica é particularmente útil para compostos que formam hidratos estáveis ou tendem a se hidratar espontaneamente e que são termolábeis, o que previne a remoção de água através de métodos

convencionais, por. ex., secagem sob vácuo a temperaturas elevadas.

Adicionalmente, a presente invenção descreve uma nova técnica para a produção do triidrato de 5 (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (III).



## III

10 A presente invenção também descreve a preparação de soluções injetáveis, anidras, estéreis e estáveis, a partir dos PFA's preparados da forma descrita, anteriormente.

#### Estado da Arte

15 O (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ -tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (I) é um derivado taxânico, obtido por semi-síntese química. Existem várias rotas sintéticas 20 que conduzem à formação do (2R,3S) 3-terc-

butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-

hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (**I**) e seu triidrato (**III**). *Vide* WO 92/09589 sob titularidade de Rhone-

5 Poulenc Rorer S.A., o documento US Patent 5,808,113 sob titularidade de Hauser Inc., WO 96/01815 sob titularidade de Rhone-Poulenc Rorer S.A. como alguns exemplos relacionados às observações anteriores.

10 O documento US Patent 5,504,102, da Bristol-Myers Squibb descreve uma técnica para uma preparação de óleo de ricino polietoxilado de baixa alcalinidade e a preparação de soluções de agentes antineoplásicos neste meio.

15 Adicionalmente, a patente US 5,698,582 da Rhone-Poulenc-Rorer descreve a preparação de composições contendo derivados taxânicos num surfactante e a utilidade das mesmas para preparar perfusões.

20 Considerando-se o estado da técnica evidenciado, apresentamos a seguir as principais vantagens da presente invenção.

No pedido de patente PI 9508789-3A (prioridade FR 94 08479) da Rhone-Poulenc Rorer S.A., é alegado que o triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila "apresenta uma

estabilidade muito nitidamente superior a do produto anidro." Em estudos comparativos, demonstramos que, quando acondicionado sob condições adequadas e controladas, o produto anidro 5 tem uma estabilidade igual ou superior ao triidrato, e não se hidrata significativamente. Vede Tabela I.

**TABELA 1: ESTUDO COMPARATIVO DA ESTABILIDADE DO TRIIDRATO E A FORMA ANIDRA DE (2R,3S) 3-terc-  
10 butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de  
4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-  
hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila.**

Tempo (mese s)	A% Docetaxe l (triidra- to) <sup>1</sup>	A% Impurezas (desconhe- cidas)	Teo r (H <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>	A% Docetax el (anidro) <sup>3</sup>	A% Impurezas (desconhe- cidas)	Teo r H <sub>2</sub> O
0	99,51	0,49	6,3 2	99,28	0,72	0,1 0
3	99,23	0,77	6,3 5	99,21	0,79	0,1 1
6	99,30	0,70	6,2 1	99,26	0,73	0,1 2
12	98,91	1,09	6,4 2	98,93	1,07	0,0 9
18	98,72	1,28	6,3 1	98,65	1,35	0,1 2
24	98,21	1,79	6,2 9	98,29	1,71	0,1 3

Dados experimentais realizados nos laboratórios da Quíral Química do Brasil S/A

15 <sup>1</sup> Preparado de acordo com Exemplo 1

<sup>2</sup> Água determinado pelo método de Karl Fischer

<sup>3</sup> Preparado de acordo com Exemplo 2

OBS 1: Análise realizado por HPLC com coluna Waters Spherisorb® C-18, 250 x 5 mm, fase móvel

5 MeOH: H<sub>2</sub>O 85:15, fluxo 1,5 mL/min. Impurezas relatadas com A% desprezando o pico devido ao volume morto.

OBS 2: As amostras foram armazenadas em recipientes de vidro âmbar sob N<sub>2</sub> num dessecador 10 sob P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> mantido entre -5 e 0°C.

Além disso, a eliminação da água de hidratação presente no PFA (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-

2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-

15 tax-11-en-13 $\alpha$ -ila triidratado, que é responsável, parcialmente, pela instabilidade da apresentação farmacêutica acabada, confere uma estabilidade igual ou superior à apresentação farmacêutica acabada. Vide Anexo 1 Estudo de estabilidade de 20 docetaxel anidro em polissorbato 80.

A patente US 5,698,582 da Rhone-Poulenc Rorer descreve uma técnica para a preparação de soluções contendo derivados taxânicos em surfactantes e a utilização das mesmas para preparar perfusões. Esta 25 técnica requer que o princípio ativo seja primeiramente solubilizado em etanol, um surfactante seja adicionado e, subseqüentemente, o

álcool seja removido sob vácuo. Esta técnica envolve várias manipulações que resultam num processo complicado e demorado.

Constitui-se em objeto da presente invenção, a 5 formação de um produto de alta pureza, essencialmente livre de água, na forma de um pó amorfo, o que facilita sua solubilização em excipientes biocompatíveis, obtendo-se soluções, sem a adição de etanol ou outro coadjuvante, que 10 podem ser utilizadas diretamente na confecção das apresentações farmacêuticas injetáveis.

Um outro objeto da presente invenção constitui-se na obtenção de uma técnica para a produção de triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2- 15 hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila que difere do documento de patente WO96/01815. Segundo a presente invenção, ao 20 produto de uma reação, produzido de acordo com uma variação do método de Murray et. al., foi adicionada água e o solvente removido rendendo triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2- hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo- 25 tax-11-en-13 $\alpha$ -ila de alta pureza.

Conforme o exemplo 2 (pág. 6 linha 13) do patente PI 9508789-3 acha-se ilustrado como a

adição de ácido ascórbico pode ser utilizada na obtenção de triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-5 hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila. A presença de ácidos fracos e não nucleofílicos poderá conferir estabilidade adicional ao PFA obtido.

A estabilidade adicional no produto formulado pode ser conferida pela adição de um ácido não nucleofílico. Verificou-se que além de ácido ascórbico, outros ácidos podem ser empregados, tais como, mas não limitada, aos ácidos: fosfórico, acético, cítrico, tartárico.

Um objeto adicional da invenção é prover-se apresentações farmacêuticas de pequeno, médio e grande volumes, estáveis, ésteres e apirogênicos, apropriadas para administração após diluição ou para envase em ampolas, frascos ampolas ou outros recipientes adequados que possam ser transportados, sob condições controlados, para envase num outro lugar, ou principalmente, para uso direto nas clínicas e hospitais especializados no tratamento de câncer, que disponham de Centrais de Diluições, para atendimento de um número maior de pacientes. As Centrais de Diluição são formas de preservar a individualização do tratamento do paciente oncológico, sob baixo risco, e com economia na administração da medicação prescrita. Neste

contexto é indispensável que estejam disponíveis formulações injetáveis, estéreis, estáveis e apirogênicas, próprias para infusão, em grandes volumes (idealmente 50 a 5000 mL).

5 A realização das técnicas descritas pela presente invenção podem ser feitas das seguintes maneiras:

Numa primeira fase da corporificação da presente invenção, o triidrato de (2R,3S) 3-terc-  
10 butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de  
4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-  
hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila pode ser obtido  
através do seguinte procedimento: uma amostra de  
docetaxel anidro, preparado através de um ou outro  
15 das maneiras supracitadas, é solubilizado num  
solvente miscível com água. Solventes adequados  
incluem, mas não são limitados aos: éteres lineares  
ou cílicos, tais como éter etílico, THF ou  
dioxano, solventes polares apróticos, tais como  
20 DMF, DMSO ou N,N-DMF, ou solventes aromáticos  
capazes de solubilizar água suficientemente,  
equivalente a 3 ou mais mol por mol de (2R,3S) 3-  
terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-  
fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-  
25 epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila  
anidro.

A temperatura da dissolução pode estar entre o ponto de congelamento e o ponto de ebullição do solvente escolhido. Em seguida, água, numa

quantidade que corresponde a pelo menos 3 equivalentes molares relativa a (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-  
5 hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro são adicionados e o triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-  
hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila é isolado após  
10 recristalização. Lavagem do produto então obtido, opcionalmente, pode ser feita com um solvente quimicamente compatível.

Para alcançar os 'fins' da presente técnica, o solvente de preferência é THF com a adição de um  
15 volume igual de água a temperatura ambiente. Remoção do THF sob vácuo até o ponto de turbidez é realizada, e a mistura é resfriada entre 0-30°C, de preferência vizinha a 0°C. O docetaxel triidratado tal como obtido, pode ser isolado e secado por  
20 meios convencionais.

Na segunda corporificação desta invenção, uma amostra do triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-  
25 hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila é solubilizado num solvente, quimicamente inerte, que forma um azeotropo com água. A título de exemplo, este solvente pode ser um álcool linear ou ramificado,

um ácido orgânico não nucleofílico, um solvente halogenado, um solvente aromático ou outro solvente, de polaridade adequada, para efetuar a solubilização do produto hidratado. Para a 5 finalidade da presente invenção, o solvente, de preferência é etanol absoluto.

A solução assim obtida é sujeito a destilação azeotrópica numa temperatura entre -20 e 200°C, e a água de hidratação é removida. No caso de 10 triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, a temperatura, de preferência, é inferior à 40°C.

15 Numa terceira corporificação da presente invenção, o triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila pode ser 20 solubilizado num dos solventes supracitados seguido pela adição de um segundo ou terceiro solvente. A título de exemplo, este solvente pode ser um álcool linear ou ramificado, um ácido orgânico não nucleofílico, um solvente halogenado, um solvente 25 aromático ou outro solvente que forma um azeótropo binário, ternário ou quaternário com água. No caso de triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -

benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, o segundo solvente é, de preferência, tolueno.

Numa quarta corporificação da presente invenção, a destilação azeotrópica pode ser conduzida sob pressão reduzida entre <0,001 e 780 mm Hg. No caso de triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, a pressão, de preferência, é entre 1-20 mm Hg.

Numa quinta corporificação da presente invenção, uma amostra de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila impura pode ser submetida a cromatografia em fase normal ou reversa, utilizando-se um solvente ou uma mistura de solventes, cuja composição será aparente a uma pessoa habilitada na arte.

Após remoção dos solventes, o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro obtido pode ser utilizado diretamente ou submetido ao um ou mais dos processos supracitados.

Na sexta corporificação da presente invenção, a reação que conduz à formação de (2R,3S) 3-terc-

butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila pode ser feita num solvente anidro, sob condições controladas,

5 utilizando-se um dos processos citados no Estado da Arte, com reagentes e matérias primas de pureza suficiente, o que permite, após remoção do solvente, isolamento direto de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de

10 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila puro e essencialmente isento de água.

Na sétima corporificação da presente invenção, descreve-se a preparação de uma solução concentrada, estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, anidro ou triidrato, num veículo biocompatível.

20 Veículos adequados incluem, mas não são limitados a álcool etílico, sorbitans polietoxilidos, e, de preferência, o polissorbato 80. A solução é preparada através da lenta adição do (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro ou triidratado ao veículo com agitação mecânica, de preferência, sob um atmosfera inerte,

numa concentração entre 1 e 100 mg de docetaxel anidro/mL polissorbato 80.

Após solubilização completa do princípio ativo, a solução é filtrada através de uma membrana 5 esterilizante com uma porosidade de pelo menos 0,45 µm, de preferência de 0,22 µm, e envasado em recipientes estéreis e apirogênicos em ambiente estéril. Tal produto obtido é estável por pelo menos 24 meses quando armazenado entre 2-8°C.

10 Na última corporificação da presente invenção, os veículos supracitados podem ser previamente acidificados com um ácido inorgânico ou orgânico, ou uma mistura de ácidos, quimicamente compatível(eis) com o veículo e o princípio ativo, 15 biocompatível (eis), tais como, mas não limitado, aos ácidos fosfórico, acético, cítrico, tartárico ou ascórbico.

Soluções assim obtidas são mais estáveis do que as soluções não acidificadas. Pelos fins da 20 presente invenção, o ácido de preferência é ácido acético. O pH pode ser ajustado entre 3,0-6,5, e, de preferência, vizinha 4,5. As soluções dessa forma obtidas são estáveis por pelo menos 24 meses quando armazenadas entre 2-8°C.

25 Os exemplos não limitativos a seguir incorporam as soluções acima apresentadas.

**EXEMPLO 1: PREPARAÇÃO DE TRIIDRATO DE (2R,3S)  
3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-**

FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-HIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA  
UTILIZANDO UM SOLVENTE ANIDRO COMO MEIO DE REAÇÃO  
SEGUIDO PELA ADIÇÃO DE ÁGUA.

5       Esta síntese foi realizada com uma variação da metodologia descrito por Murray et. al. Sob um atmosfera de N<sub>2</sub> foi colocado num balão redondo 500 mL de THF, previamente destilado sob Na. Foi adicionado 10 g [14,14 mMol] de 10-desacetil-N-10 debenzoil-paclitaxel amina (>99% pureza cromatográfica, <0,1% água por KF). Em seguida, foi adicionado 3,08 g [14,14 mMol] de BOC<sub>2</sub>O numa porção única. A reação foi monitorada por TLC e, após o consumo completo da matéria da partida, foi 15 adicionado 500 mL de água purificada e uma parte do THF foi removido sob vácuo. Quando a solução começou a ficar turva, a destilação foi interrompida e o balão foi colocado na geladeira a ±2°C durante 18 h. Os cristais do triidrato de 20 (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila que se formaram, foram isolados por filtração. Após secagem sob vácuo, o triidrato de (2R,3S) 3-25 terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila

obtido, 11,85 g (97,21%) foi isolado com uma pureza de 99,51% (HPLC) e um teor de água de 6,32% (KF).

**EXEMPLO 2: REMOÇÃO DE ÁGUA DE HIDRATAÇÃO ATRAVÉS DE DESTILAÇÃO AZEOTRÓPICA SOB VÁCUO.**

5        1 g [1,16 mMol] de triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (6,27 % água) foi solubilizado em 50 mL de EtoH P.A. A solução assim obtida foi destilada sob vácuo (20 mm Hg/40°C) para remover o EtoH. O pó amorfó obtido foi secado a 40°C até um peso constante rendendo 0,93 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro (0,10% água por titulação KF).

**EXEMPLO 3: REMOÇÃO DE ÁGUA DE HIDRATAÇÃO ATRAVÉS DE DESTILAÇÃO AZEOTRÓPICA BINÁRIA SOB VÁCUO.**

20      1 g [1,16 mMol] de triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila (6,27 % água) foi solubilizado em 50 mL de EtoH P.A. Em seguida foi adicionado 200 mL de tolueno P.A. A solução obtida foi destilada sob vácuo (20 mm Hg/40°C) para remover, primeiramente o EtoH. Em seguida, o

azeótropo de tolueno e água foi destilado (1 mm Hg/28°C). Finalmente, o restante do tolueno foi removido e o pó amorfó obtido foi secado a 40°C até peso constante rendendo 0,92 g de (2R,3S) 3-terc-  
5 butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri- hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro (0,12% água por titulação KF).

**EXEMPLO 4: PREPARAÇÃO DE (2R,3S) 3-TERC-**

10 **BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI- HIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA ANIDRO ATRAVES DE PURIFICAÇÃO DE (2R,3S) 3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO- 2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -  
15 BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-HIDROXI-9-OXO- TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA IMPURA NUMA COLUNA DE SILICA 60.**

Uma amostra de 1,0 g (2R,3S) 3-terc- butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-  
20 hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila com pureza cromatográfica de 97,7% (1,1% H<sub>2</sub>O), preparado de acordo com o método de Murray et. al., foi solubilizada em 2 mL diclorometano. A solução obtida foi aplicada a uma coluna de sílica gel 60  
25 previamente ativada a 150°C e diluída com um gradiente de hexano: EtOAc 80:20 até 20:80. As frações contendo (2R,3S) 3-terc-

butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila foram coletadas e combinados e, em seguida, concentradas num rotovapor a  $\pm$  40 °C e  $\pm$  20 mm Hg. Após secagem, foram obtidos 0,85 g de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila com uma pureza cromatográfica de 99,34% e um teor de água de 1,2%.

**EXEMPLO 5: PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO ESTÉRIL E ESTÁVEL DE (2R,3S) 3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-HIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA ANIDRO EM POLISSORBATO 80.**

A um bêcker equipado com um agitador mecânico tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80. (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro, 4,00 g, foi adicionado lentamente e a agitação foi continuada durante 24 horas. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante sob pressão num ambiente estéril. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenada entre 2 e 8°C.

**EXEMPLO 6: PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO ESTÉRIL E  
ESTÁVEL DE TRIIDRATO DE (2R,3S) 3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE  
4-ACETOXI-2- $\alpha$ -BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-  
5 HIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA EM POLISSORBATO 80.**

A um bêcker equipado com um agitador mecânico tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80. O triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxycarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, 4,27 g, foi adicionado lentamente e a agitação foi continuada durante 24 horas. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante sob pressão num ambiente estéril. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenada entre 2 e 8°C.

**EXEMPLO 7: PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO ESTÉRIL E  
ESTÁVEL DE (2R,3S) 3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-  
20 HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -  
BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-HIDROXI-9-OXO-  
TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA ANIDRO EM POLISSORBATO 80 COM A  
ADIÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO.**

A um bêcker equipado com um agitador mecânico tipo hélice, sob uma atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80 previamente acidificado até pH 4,5 com ácido ascórbico. (2R,3S)

3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro, 4,00 g foi adicionado lentamente e a agitação foi continuada durante 24 horas. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante sob pressão num ambiente estéril. A solução assim preparada mostrou-se estável durante 24 meses quando armazenada entre 2 e 8°C.

**EXEMPLO 8: PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO ESTÉRIL E ESTÁVEL DE (2R,3S) 3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-HIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA EM POLISSORBATO 80 COM A ADIÇÃO DE ÁCIDO ASCÓRBICO.**

A um bêcker equipado com um agitador mecânico tipo hélice, sob um atmosfera de nitrogênio foi colocado 100 mL de polissorbato 80 previamente acidificado até pH 4,5 com ácido ascórbico. (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro, 4,30 g foi adicionado lentamente e a agitação foi continuada durante 24 horas. A solução resultante foi filtrada através de uma membrana esterilizante sob pressão num ambiente estéril. A solução assim preparada mostrou-se

estável durante 24 meses quando armazenada entre 2 e 8°C.

**EXEMPLO 9: PREPARAÇÃO DE (2R,3S) 3-TERC-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2- $\alpha$ -BENZOILOXI-5 $\beta$ -20-EPOXI-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ TRI-HIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13 $\alpha$ -ILA ANIDRO UTILIZANDO UM SOLVENTE ANIDRO COMO MEIO DE REAÇÃO.**

Esta síntese foi realizada com uma variação da metodologia descrita por Murray et. al. Sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> foi colocado num balão redondo, 500 mL de THF, previamente destilado sob Na. Foi adicionado 10 g [14,14 mMol] de 10-desacetil-N-debenzoil-paclitaxel amina (>99% de pureza cromatográfica, <0,1% água por KF). Em seguida, foi adicionado 3,08 g [14,14 mMol] de BOC<sub>2</sub>O numa porção única. A reação foi monitorada por TLC e, após o consumo completo do material de partida, o solvente foi removido sob vácuo. Após secagem sob vácuo, o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila obtido, 11,42 g (100%) foi isolado com uma pureza de 99,28% (HPLC) e um teor de água de 0,08% (KF).

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a obtenção de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -5 10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro essencialmente isento de água, **caracterizado pelas seguintes etapas:**

- (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila hidratado ser solubilizado num solvente, quimicamente inerte, que forma um azeótropo com água; este solvente pode ser um álcool linear ou ramificado, um ácido orgânico não nucleofílico, um solvente halogenado, um solvente aromático ou outro solvente, de polaridade adequado, para efetuar a solubilização do produto hidratado ou uma mistura dos mesmos;
- a água de hidratação é removida através de destilação azeotrópica numa temperatura entre -20 e 200°C e numa pressão entre <0,001 e 780 mm Hg;
- o produto obtido constitui-se em resultando em (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -

benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila com um teor de água <1,0% p/p.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

5       **caracterizado por** o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila ser hidratado, com uma quantidade entre 1 e 20% de 10 água e os solventes empregados serem ETOH absoluto e tolueno numa temperatura entre 0 e 120°C e numa pressão entre <0,001 e 780 mm Hg.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2,

15       **caracterizado por** o (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila ser na forma de triidrato.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

20       **caracterizado por** conduzir à formação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro, sob condições controladas, num 25 solvente anidro, utilizando pelo menos um dos processos citados no Estado da Arte, com reagentes e matérias primas de pureza suficiente, o que permite, após remoção do

solvante, isolamento direto de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila puro e  
5 essencialmente isento de água.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado por** o solvente anidro ser um éter cíclico, miscível com água.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 5,  
10 **caracterizado por** se empregar THF.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado por** a preparação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-

15 13 $\alpha$ -ila anidro ser feita a partir de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-

20 13 $\alpha$ -ila impura através de cromatografia em fase normal ou reversa, utilizando-se um solvente ou uma mistura de solventes anídros.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7,  
**caracterizado por** a mistura de solventes empregadas consistir de um éster e alcano, e a fase estacionário é SiO<sub>2</sub> ou Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

25 9. Processo, de acordo com a reivindicação 8,  
**caracterizado por** a mistura de solventes

consistir de acetato de etila e hexano na razão próxima a 2:8, mudando-se gradativamente a uma razão próxima de 8:2 e a fase estacionária é SiO<sub>2</sub> ativada.

- 5 10. Processo, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado por** a obtenção do triidrato de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, ser feita:

- solubilizando-se (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila num solvente miscível com, ou capaz de solubilizar em água, que não seja um álcool alifático com pelo menos de 1-3 carbonos, onde os solventes adequados incluem, mas não são limitados a éteres lineares ou cílicos, tais como éter etílico, THF ou dioxano, solventes polares apróticos, tais como DMF, DMSO ou N,N-DMF, ou solventes aromáticos capazes de solubilizar suficientemente em água, o equivalente a 3 ou mais moles de água por mol de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila;

- recristalização do (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila e desta maneira resultar na formação de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila triidratado.

- 10 11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o solvente utilizado ser o THF/H<sub>2</sub>O na razão vizinha 1:1 e o THF é removido parcialmente para induzir a cristalização.
12. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por obter-se uma solução concentrada, estéril e estável de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, anidro ou triidratado, num veículo biocompatível; em que veículos adequados incluem, mas não são limitados a álcool etílico e sorbitóis polietoxilados; a solução ser preparada através da lenta adição do (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro ou triidratado ao veículo com

- agitação mecânica, de preferência, sob um atmosfera inerte, numa concentração entre 1 e 100 mg de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila anidro/mL veículo; e após solubilização completa do princípio ativo, a solução ser filtrada através de uma membrana esterilizante com uma porosidade de  $\leq 0,45 \mu\text{m}$ .
- 5 13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado por** o veículo é polissorbato 80 e a concentração de (2R,3S) 3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2- $\alpha$ -benzoiloxi-5 $\beta$ -20-epoxi-1,7 $\beta$ -10 $\beta$ tri-hidroxi-9-oxo-tax-11-en-13 $\alpha$ -ila, na base anidra, ser próxima a 40 mg/mL e a membrana esterilizante ter uma porosidade de 0,22  $\mu\text{m}$ .
- 10 14. Processo, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado por** o pH do polissorbato 80 empregado é previa ou posteriormente abaixado através da adição de uma quantidade adequada de um ácido inorgânico ou orgânico.
- 15 15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** o ácido empregado ser o ácido ascórbico.
- 20 16. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** o ácido empregado ser o ácido acético.

## RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PRINCÍPIOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (PFA's) ANIDROS, HIDRATADOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS A PARTIR DOS 5 MESMOS".

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de PFA's, mais especificamente, derivados da classe de taxoides, especialmente docetaxel (I) e paclitaxel (II) numa forma anidra ou, seja, essencialmente livre de água. A técnica é particularmente útil para compostos que formam hidratos estáveis que são termolábeis, o que previne a remoção da água através de métodos convencionais, por ex., secagem sob vácuo a temperaturas elevadas.

17. Produto farmacêutico, estéril e estável,  
caracterizado por ser preparado através do  
processo indicado nas reivindicações de 12 a 16  
para envase em recipientes estéreis e livre de  
pirogênios para uso único, múltiplo, ou para  
5 eventual envase em recipientes menores.